FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

921

Année 1962 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

DRISS LAHBABI

né le 12 Décembre 1932 à Fès (Maroc)

Présentée et soutenue publiquement le :

APPARITION D'UN DIABETE SUCRE AU COURS D'UNE MALADIE D'ADDISON

Président : Mr L. JUSTIN-BESANÇON, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

DRISS LAHBABI

né le 12 Décembre 1932 à Fès (Maroc)

Présentée et soutenue publiquement le :

APPARITION D'UN DIABETE SUCRE AU COURS D'UNE MALADIE D'ADDISON

Président : Mr L. JUSTIN-BESANÇON, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Levy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet(P.) Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN ..... Léon BINET
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR ..... Jean VERNE

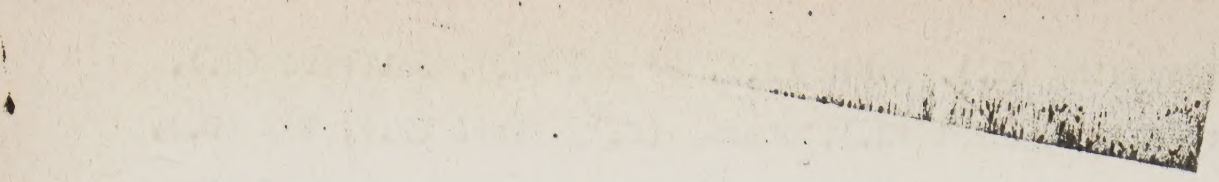
2e ASSESSEUR ..... Gaston CORDIER

I - PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires : MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BEAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.) / SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P,)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N ...
Histologie	VERNE (J.)



Hygiène et médecine préventive ..... JOANNON (P.)

Médecine du Travail ..... DESOILLE (H.)

Médecine légale ..... PIEDELIEVRE(R.)

Microbiologie (Bactériologie et virologie)..... FASQUELLE (R.)

Parasitologie ..... GALLIARD (H.)

Pathologie chirurgicale ..... HUGUIER (J.)

Pathologie exotique ..... LAVIER (G.)

Pathologie expérimentale et comparée ..... MERKLEN (F.P.)

Pathologie médicale ..... MILLIEZ (P.)

Pathologie respiratoire ..... TURIAF (J.)

Pathologie et thérapeutique générales ..... BOUDIN (G.)

Pharmacologie ..... CHEYMOL (J.)

Physiologie ..... BINET (L.)
BARGETON (D.)

Physiologie et pathologie obstétricale ..... LEPAGE (F.)

Physique médicale ..... DOGNON (A.)
DJOURNO (A.)

Radiologie médicale ..... DESGREZ (H.)

Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale N ...

Thérapeutique ..... CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale ..... DESGREZ (P.)
POLONOVSKI(J.)

Biologie médicale ..... BOURLIERE (F.)

Embryologie ..... TUCHMANN (H.)

Hygiène et médecine préventive ..... DEPARIS (M.)

Parasitologie ..... BRUMPT (L.C.)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538117_0026

Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LEVY (MlleJ.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN(L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :	MM.
Clinique carcinologique Chirurgicale (Necker)..	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales ... (Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L)
(Cochin	LEGER (L.)
(Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
(Pitié	CORDIER (G.)
(Saint-Antoine	GOSSET (J.)
(Salpêtrière	SICARD (A.)
(Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédiq ue et réparatrice (Cochin	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART D'ALLAINES (F.de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec).	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) .	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-malades)	CATHALA (J.)

Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) MOLLARET(P.)

Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne) .. DELAY (J.)

Clinique des maladies métaboliques (Necker) ..... HAMBURGER (J.)

Clinique des maladies du sang (Broussais) ..... MARCHAL (G.)

Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière) CASTAIGNE(P.)

Clinique médicales ...
- Boucicaut ..... LENEGRE (J.)
- Broussais ..... SOULIE (P.)
- Cochin ..... JUSTIN-BESANÇON (L.)
- Hôtel-Dieu ..... BROUET (G.)
- Lariboisière ..... SEZE (S.de)
- Pitié ..... DREYFUS (G.)
- Saint-Antoine ..... KOURILSKY (R.)

Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat..... DEBRAY (C.)

Clinique médicale propédeutique (Broussais)..... GENNES (L.de)

Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu) ..... DEROT (M.)

Clinique de neuro-chirurgie (Pitié) ..... DAVID (M.)

Clinique neurologique (Salpêtrière) ..... GARCIN (R.)

Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) VARANGOT (J.)

Cliniques obstétricales ...
- Beaudelocque ..... LACOMME (M.)
- Foch (Suresnes)..... MERGER (R.)

Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu) ..... RENARD (G.)

Clinique orto-rhino-larynglologique (Lariboisière). AUBRY (M.)

Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul) ..... LELONG (M.)

Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades).... MARIE (J.)

Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec) ..... BERNARD (E.)

Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) MICHAUX (L.)

Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) COSTE (F.)

Clinique stomatologique (Pitié) ..... DECHAUME (M.)

Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) ..... ROUX (M.)

Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) ..... LEMAIRE (A.)

Clinique toxicologique ..... GAULTIER (M.)

Clinique traumatologique ..... PADOVANI (P.)

Séméiologie médicale ..... DOMART (A.)

Séméiologie et clinique chirurgicale ..... POILLEUX (F.)

Clinique urologique (Necker) ..... COUVELAIRE (R.)

Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau) TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel : MM.

Médecine ..... BOUR (H.)
LHERMITTE (F.)
PEQUIGNOT (H.)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES
ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

MM.

Anatomie ..... CABROL (C.)
COUINAUD (C.)
GILLOT (C.)
OLIVIER (G.)

Anatomie pathologique .. GAUTHIER-VILLARS (mlle P.) pr.s.ch.
ABELANET (R.)
BUSSER (F.)
CHOMETTE (G.)
GOUYGOU (CH.), m.conf.
NEZELOFF (H.)

.... (ORCEL (L.)
(PAILLAS (J.)

Anesthésiologie .. (XURM (E.)
(VOURC'H (G.)

Bactériologie .... (BARBIER (P.)
(CHRISTOL (D.)
(LE MINOR (L.)
(TOURNIER (P.)

Biochimie médicale (BAULIEU et.M.conf.
(BOURILLON (R.)
(CARTIER (P.)
(DREYFUS (J.Cl.)
(GONNARD (P.)
(KRUH (J.)
(JEROME (H.)

Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports .... PLAS (F.)

Carcinologie ..... (BOIRON (M.)
(DENOIX (P.)
(MATHE (G.)
(SELIGMANN (R.)

Dermato-Syphiligraphie..... (CIVATTE (J.)
(DUPERRAT (B.)

Electro-Radidogie. LEDOUX-LEBARD (G.)

Hématologie ..... (BESSIS (M.)
(BILSKI-PASQUIER (G.)
(DAUSSET (J.)
(DUHAMEL (G.)

Histologie .. (COUJARD (R.) pr.s.
(MAROIS (M.)
(MACADOT (J.)

Hydrologie .. (BESANÇON (F.)
(CORNET (A.)

Hygiène ..... (BOYER (J.) pr.s.ch
(BLANCHER (G.)
(CORRE-HURST (Mme L.)
(SAPIN-JALOUSTRE (H.)

Maladies infectieuses . (BASTIN (R.)
(DUPONT (V.)

Médecine légale DEROBERT L. pr.s.ch.
(FOURNIER (E.)
(GUENIOT (M.)
(HADENGUE (A.)

Médecine du travail .. ALBAHARY (C.)

Neuro-chirurgie PERTUISET (B.)

Obstétrique .. (GRANJON (A.)
(HERVET (E.)
(LE LORIER (G.)
(LEVY (J.)
(MORIN (P.)
(MUSSET (R.)
(ROBEY (M.)

	SUREAU (C.)
	THOYER-ROZAR (J.)
Ophtalmologie	BREGEAT (P.)
	DUBOIS (A.)
	SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.)
	MEARY (R.)
	POSTEL (M.)
	RAMA DIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie .	DEBAIN (J.)
	PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.)
	LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale.	BARCAT (J.)..... PELLERIN (D.)
	BINET (J.P.) PERROTIN (J.)
	CAUCHOIX (J.) ROBERT (H.)
	CERBONNET (G.) THOMERET (G.)
	CHATELIN (C.L.)
	DUBOST (Ch.)
	FAUREL (J.)
	FLABEAU (F.)
	CARBAY (M.)
	GARNIER (H.)
	(Cl.de) GAUDART-D'ALLAINES
	GERMAIN (A.)
	LATASTE (J.)
	LEVEQUE (B.)
	LOYGUE (J.)

Pathologie exotique .... SCHEINDER (J.)

Pathologie expérimentale. BENHAMOU (J.P.)
BERTHIER (P.)
BOIVIN (P.)
CROSNIER (J.)
HARTMANN (L.)
LOEPER (J.)
MAURICE (J.)
MIKOL (Cl.)
RICHET (G.)

Pathologie médicale ..... AUSSANNAIRE (M.) .... LAROCHE (Cl.)
BOUVIER (j.) LESOBRE (R.)
BOUVRAN (Y.) MACREZ (C.)
BRICAIRE (H.) MOREAU (L.)
BRISSAUD (H.) NICK (J.)
BROCARD (H.) ROYER (P.)
BUGE (A.) TOURNEUR (R.)
CATINAT (J.) WOLFROMM (R.)
CHRETIEN (J.)
COBLENTZ (B.)
CONTAMIN (F.)
COURY (C.)
ETIENNE (J.P.)
FREZAL (J.)
FRITEL (D.)
HENNEQUET (A.)
HIMBERT (J.)
HOUSSET (E.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.)
	LAFOURCADE (J.)
	LEPERCQ (G.)
	MANDE (R.)
	MOZZICIONNACCI (P.)
	POLONOVSKI (C.)
	ROSSIER (A.)
	VIALATTE (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.)
	LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.)
	DEJOURS (P.)
	DURAND (J.)
	GIRARD m.conf.
	HUGELIN (A.)
	SCHERRER (J.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.)
	COUGEROT (L.) m.conf.pr.s.ch.
	GREMY (F.) m.conf.
	MILHAUD (G.)
	PELLERIN (P.)
	ROUCAYROL (J.Cl.)
	TUBIANA (M.) m.conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
	RENAULT (P.)
Phychiatrie	PICHOT (P.)

MM.

Psychiatrie infantile	DENIKER (P.)
	DUCHE (D.)
	FLAVIGNY (H.)
	LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.)
	CHAPUT (Mme A.)m.c.ag.
	GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)
	LAMOTTE (M.)
	MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.)
	MOULONGUET (A.)
	QUENU (L.)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.

Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.)
	AMELINE (A.) pr.s.ch.
	VERNE (J.M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.)
	RAMBERT (P.)
	THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.)
	MAYER (M.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.)

MM.

Clinique oto-rhino-laryngologique .. MADURO (R.)

Clinique pédiatrique et puériculture LAPLANE (R.)

Clinique psychiatrique ..... BARUK (H.)

Clinique urologique ..... KUSS (R.)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie ..... HAUDUROY (P.) pr.s.ch.

Pathologie chirurgicale ..... RUDLER (J.) pr.s.ch.

V- CHARGES DE COURS D HYGIENNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)

LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté ..... M. LENA (J.)

Secrétaire principal..... Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en chef de la Bibliothèque ..... M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine

Conservateur ..... Mlle D'AMAITRE (P.)

Bibliothécaires ..... Mmes CONTET (J.)

FORGET (F.)

Mles LAURENT (H.)

LE NOIR (G.)

QUIVREUX (É.)

A mes Parents,

avec toute mon affection et ma gratitude.

A FLAVIE,

avec toute ma tendresse et ma reconnaissance pour l'aide inestimable qu'elle m'a apportée tout au long de mes études médicales.

A mes Frères et Soeurs,

A mes Maîtres les docteurs,

Madame KREIS DE MAYO

Monsieur CACHIN

Monsieur GANDRILLE

A Mesda mes les surveillantes de l'hôpital de Puteaux :

FAVENNEC

VARBANESCO

A mes Amies,

Madame BERNARD

Madame SEJOURNE

Mademoiselle DESFONTAINES

Mademoiselle LEBAS

A mes Amis les docteurs,

BENJELLOUN Driss

FERY Roger

FRICQUEGNON Alain

PERCHER Philippe

TAZI Taïeb.

A Monsieur le Professeur Agrégé LAMOTTE,

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse
et qui nous a précieusement aidé dans notre
travail.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine et des Hôpitaux de Paris,

Hommages respectueux.

A Messieurs les Membres de mon Jury de Thèse.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur

L. JUSTIN-BESANÇON

Professeur de Clinique Médicale à la Faculté de Médecine de Paris,

Membre de l'Académie Nationale de Médecine,

Officier de la Légion d'Honneur

qui a bien voulu nous confier l'observation que nous présentons et qui nous a fait le grand honneur d'accepter la Présidence de cette thèse.

Tous nos hommages et notre respectueuse reconnaissance.

INTRODUCTION

En nous confiant l'observation que nous présentons, Monsieur le Professeur JUSTIN-BESANÇON nous a fait un grand honneur. Il s'agit d'un fait clinique extrêmement rare puisque dans la littérature médicale mondiale on relève moins de 80 cas publiés. Cependant ce fait clinique n'est que le résultat d'une association ou plutôt d'une juxtaposition de deux affections qui par ailleurs sont très courantes : une insuffisance surrénale lente et un diabète sucré. Ce qu'il y a de curieux dans cette associa tion, c'est l'interférence de ces deux maladies sur les divers métabolismes et tout particulièrement sur le métabolisme glucidique.

En effet, sur le plan expérimental, l'ablation bilatérale des surrénales entraîne une défaillance de la glycogénèse avec hypersensibilité à l'insuline ; troubles corrigés par les glucocorticoïdes. Inversement, la pancréatectomie chirurgicale ou médicale, crée un diabète avec augmentation de la glycogénèse et hyperglycémie : troubles corrigés par l'insuline. L'ablation simultanée des surrénales et du pancréas doit annuler leurs influences respectives sur le métabolisme glucidique, c'est ce qu'ont démontré LONG et LUCKENS par leur expérience sur le chat dépancréatectomisé dont le diabète s'améliore après surrénalectomie.

D'après ces résultats expérimentaux il appa raît paradoxal que coexistent un diabète sucré et une maladie d'Ad-

disom. Tout en reconnaissant que cette association morbide reste un fa it rare, nous montrerons par notre observation et par le rappel de quelques observations de la littérature médicale, qu'elle existe et surtout qu'elle pose des problèmes de tous ordres, souvent délicats à résoudre, ceci étant particulièrement vrai en ce qui concerne les problèmes thérapeutiques.

Cette association peut se présenter principalement sous deux modalités différentes :

- dans la grande majorité des cas, chez un diabétique s'installe une insuffisance surrénale, réalisant chez l'homme un phénomène comparable à celui décrit par LONG et LUCKENS et conduit à une amélioration "de la tolérance glucidique et à une réduction frappante des besoins en insuline" (SIMPSON 1949)
- plus rarement, au cours d'une maladie d'Addison traitée, survient un diabète sucré, celui-ci se montre alors très instable c'est le cas de notre observation.
- très rarement on retrouve un développement simultané des deux affections.

Pour exposer aussi clairement que possible la question de l'association diabète-Addison, nous adopterons le plan de travail suiva nt :

après un bref rappel historique, nous exposerons l'observation qu' a bien voulu nous confier Monsieur le Professeur JUSTIN-BESANÇON suivie d'un tableau résumant les cas publiés où un diabète est survenu chez un addisonien traité.

Nous envisagerons ensuite les problèmes de physiopathologie, les problèmes cliniques et le diagnostic, puis les problèmes biologiques et le pronostic pour terminer par les problèmes thérapeutiques qui nous paraissent être d'une très grande complexité.

Avant d'entrer dans le vif du sujet qu'il nous soit permis ici d'exprimer nos plus vifs remerciements à Monsieur le Professeur JUSTIN-BESANÇON qui nous a fait l'honneur de nous confier l'observation que nous présentons ; qu'il nous soit également donné de remercier vivement Monsieur le Professeur agégé LAMOTTE qui, par ses conseils éclairés et sa grande amabilité nous a permis de mener à bien ce travail.

HISTORIQUE

C'est en 1855 qu'ADDISON décrivait une insuffisance surrénalienne lente qui porte son nom. Moins de 11 ans plus tard OGLE publiait le premier cas d'association diabète sucré - Maladie d'Addison.

Les observations publiées depuis ce cas princeps s'échelonnent donc sur une période longue de presque un siècle et traversent plusieurs ères médicales :

- avant 1921, c'est l'ère préhormonale où il s'agissait de constatations anatomopathologiques : on découvrait à l'autopsie de diabétiques des lésions surrénales bilatérales ;
- de 1921 à 1938, on dispose de l'insuline pour équilibrer le diabète, mais pour l'insuffisance surrénale on ne dispose encore que d'extraits cortico-surrénaux de faible efficacité : ceci peut expliquer le fait que jusqu'à cette époque toutes les observations se terminent par un décès en quelques semaines.
- à partir de 1938, on dispose de la DOCA, quelques survies sont alors signalées, mais on ne dispose encore d'aucune méthode chiffrée d'évaluation de la défaillance surrénale ;
- c'est seulement vers 1950 que cette lacune sera comblée par le dosage de l'élimination stéroïdique urinaire qui donne aux cliniciens une éva luation chiffrée de la défaillance surrénale.
- à partir de cette époque également, la découverte d'une gamme d'hormones surrénales donne aux thérapeutes des moyens

d'action puissants.

Nous nous permettons de signaler qu'en relisant les observations publiées dans la littérature nous pouvons distinguer deux périodes :

- avant 1940, les fa its rapportés sont difficilement superposables et ne permettent guère une étude précise.
- en revanche, d'après une trentaine d'observations publiées entre 1940 et 1960, nous pouvons avancer quelques remarques au sujet de cette association morbide paradoxale :

1º sur le plan théorique : on peut relever d'intéressantes hypothèses pathogéniques qui amènent à se demander si les deux affactions évoluent conjointement par l'effet d'une coïncidence, ou si elles procèdent l'une de l'autre, ou reconna issent une même origine ;

2º sur le plan pratique : la maladie d'Addison est une affection grave mais actuellement guérissable. Par ailleurs le diabète est susceptible d'une bonne équilibration par l'insulinothérapie. Mais dans le cas de l'association des deux affections quel sera le pronostic ? Peut-on agir efficacement sur les deux affections et assurer à ces malades doublement atteints une survie prolongée.?

En étudiant le cas de notre malade et nous référant à quelques cas publiés précédemment, nous nous proposons d'essayer de répondre à ces deux questions.

Observation

Monsieur Am ... Nord-Africain de 40 ans, entre dans le service de Monsieur JUSTIN-BESANÇON le 20 février 1960 pour asthénie et état subfébrile.

Depuis son arrivée en France, en 1948, il a souffert de plusieurs épisodes pulmonaires aigus ; il a reçu des traitements antibacillaires discontinus.

Depuis 10 mois, il maigrit, depuis trois semaines, une asthénie croissante entraîne un arrêt de travail. Sont intervenues, de plus, une fébricule et quelques vagues épigastralgies.

Il n'existe aucun autre signe fonctionnel ou général.

L'examen somatique est très pauvre :

- malade fébrile (38°4), amaigri (50 KG pour 1,65m) sans aucun signe d'examen physique ;
- tension artérielle un peu basse : 10 - 6 ;
- dans les urines, ni sucre, ni albumine.

On recherche un processus pulmonaire évolutif ; clichés, tomographies, bacilloscopie et bronchoscopie ne montrent rien d'évolutif.

- la fièvre s'accuse avec clochers à 40° ;
- la chute pondérale s'accuse : 1 kg par semaine ;
- l'asthénie confine à l'adrynaline ;

- l'anorexie est totale avec un petit état nauséeux et des douleurs abdominales vagues ;

- surtout la tension artérielle tombe de 10 - 6 à 6 - 4.

On évoque la maladie d'Addison et l'examen démasque la mélanodermie derrière la pigmentation raciale :

- malade plus bronzé qu'il ne l'était à l'arrivée ;
- cicatrices noirâtres ;
- plis palmaires pigmentés ;
- et enfin, à la face interne des joues quelques tâches ardoisées.

Les examens de laboratoire sont réduits a u minimum devant l'urgence ; ils confirment le diagnostic.

- l'élimination stéroïdique urinaire des 24 heures

17 cétostéroïdes ..... 1,88 mg

17 hydroxystéroïdes ..... 0,80 mg

- l'ionogramme sanguin montre :

- Cl : 92 MEq %
- Na : 134 MEq %
- K : 6.10
- RA : 46 volumes

Dès lors le ma lade est traité. Il reçoit à partir du 5 avril :

- hydrocortisone : 30 mg par jour ;
- Désoxycorticostérone par voie musculaire : 20 mg par semaine.

- sous couvert de Streptomycine et d'isoniaside.
L'état général s'améliore immédiatment. Le poids remonte, la fièvre cède, la T.A. se hausse à 11 - 6, la pigmentation s'atténue.

On pratique alors différents examens biologiques pour surveiller cette évolution, une hyperglycémie provoquée, faite 7 jours après le début du traitement.

La courbe partant de 0, 97 suit une pente régulièrement ascendante jusqu'à la 120e minute où elle atteint 1,72 g (Fig. 7)

Il s'agit là d'une anomalie franche. Cependant à cette date, rien ne permettait de l'interpréter comme le prodrome d'une trouble important.

Vers la troisième semaine de traitement (fin avril), l'état général fléchit à nouveau. L'asthénie réapparaît. La dose d'hydrocortisone est portée à 40 mg par jour. Malgré cela le fléchissement s'accentue. Le malade recommence à maigrir. La dose d'hydrocortisone est portée à 50 mg par jour.

Au bout de 8 jours, on est revenu au point de départ : asthénie intense, anorexie mentale, perte de poids hebdomadaire de 1 kg, état général inquiétant.

Il ne s'agit plus, sous ce traitement, d'une poussée d'insuffisance surrénale aigüe ; d'ailleurs la T.A. se maintient à 11 - 7, les signes s'aggravent avec le renforcement de la thérapeutique.

Il ne s'agit pas, non plus, d'une tuberculose pulmonaire évolutive.

La seule note un peu particulière est l'apparition d'une soif intense de l'ordre de 4 a 5 litres par jour avec une polyurie proportionnelle.

On pense alors à vérifier les urines :

- la glycosurie est massive : 106 à 258 g/é' heures,
- sans cétonurie.

Un cycle glycémique montre :

- une glycémie à jeun entre 3,60 et 2,40 g o/oo
- avec des clochers post-pandiaux à 5;50 g o/oo

La dose d'hydrocortisone est ramenée à 30 mg, mais cette mesure ne suffit pas. Au bout de 8 jours, la glycosurie est toujours aussi importante. La chute pondérale se poursuit jusqu'à 47 kg.

On décide alors de mettre le malade à l'insuline. Les doses de 30 I.O. + 60 I.P.Z. sont à peine suffisantes au début et laissent persister une glycosurie aux alentours de 50 g par 24 heures.

- Le régime reste libre en raison de l'anorexie déjà intense, de l'amaigrissement et de la bacillose toujours menaçante.

Pendant le mois de Juin, le traitement est le suivant :

- Régime libre
- Insuline (I.O. + I.P.Z.) à doses dégressives quand la glycosurie devient nulle et qu'apparaissent les malaises hy-

poglycémiques.

- Une addition de 4 g. de KCl semble mieux équilibrer le diabète :

  - moins de malaises hypoglycémiques ;
  - une baisse plus rapide de l'insuline.

A la fin du mois de juin, l'équilibre est réalisé avec 16 I.O. + 24 I.P.Z.

L'état général est très amélioré. L'appétit reprend le poids passé de 47 kg à 55 kg en un mois. La température reste en-dessous de 37°5 et la T.A se maintient à 11 - 6.

La glycosurie oscille entre 0 et 15 g/24 heures.

Le cycle glycémique est encore perturbé (Fig. 6)

On baisse l'hydrocortisone à 20 mg, mais une reprise de l'asthénie et d'une fébricule fait revenir à 25 mg.

Depuis le mois de Septembre, l'équilibre est réalisé avec :

- régime libre, pas d'insuline ;
- hydrocortisone : 25 mg ; Disoxycortiscortoïde : 20 mg I.M. hebdomadaire.
- Isoniaside : 300 mg.

L'état général est excellent et on envisage la sortie.

TABLEAU III.- Doses Moyennes d'Insuline lorsque survient un diabète chez un addisonien

	Unités d'Insuline
CROOKE & RUSSEL	10
THORN & CLINTON	8 - 15
JONAS	30 - 14
ERNBERG	20 - 0
LOWLIE & REDFERN	14
SOFFER	10
KNOWLTON & KRITZLER	6
SIMPSON	34
VA N BUCHEM	16
GURLINE & RACKOW	32 - 12
GILBERT DREYFUS & SIGUIER	0
TEICHMANN & LEOPOLD	20
JUSTIN-BESANÇON	90 0

Problèmes de physiopathologie

Nous commencerons ce chapître par un bref rappel de la fonction de glycorégulation. Cette fonction dépend essentiellement de deux systèmes grâce auxquels un équilibre constant est maintenu chez le sujet normal.

- l'un de ces deux systèmes est hyperglycémiant et comprend :

1) l'hypophyse ;
2) la corticosurrénale par la sécrétion des 11 oxycorticostéroïdes ;
3) la médullosurrénale par la sécrétion de l'adrénaline
4) enfin certaines cellules des ilôts de Langerhans du pancréas secrétant une substance hyperglycémiante.

- l'autre système, hypoglycémiant, est constitué par :

- le pancréas dont les cellules béta des ilôts de Langerhans secrètent l'insuline.

Le diabète sucré est classiquement le résultat d'un déséquilibre entre ces deux systèmes :

- soit par déficit pancréatique et manque d'insuline ;
- soit au contraire par suprématie du couple hypophyso-surrénalien.

D'autre part l'insuffisance surrénalienne provoque une baisse des 11 oxycorticostéroïdes entraînant des troubles métaboliques de grande importance particulièrement en ce qui

concerne le métabolisme hydrocarboné. Les 11 oxycorticostéroïdes hyperglycémiants, leur diminution devrait donc s'opposer à l'apparition d'un diabète sucré, or il n'en est rien et c'est ce qui nous a fait dire que l'association diabète-Addison est un paradoxe.

En nous référant à différentes observations et plus spécialement à l'observation que nous présentons, nous allons essayer maintenant de voir s'il existe une corrélation entre l'apparition d'une hyperglycémie et une maladie d'Addison préexistante, ou s'il s'agit simplement d'une coïncidence.

1°) Survenue d'un diabète au cours d'une insuffisance surrénale

La survenue d'un diabète sucré chez un addisonien traité est généralement précoce : de quelques semaines à un an. CROOKE & RUSSEL posent le diagnostic de diabète chez leur malade, un mois après celui de maladie d'Addison. Pourtant pendant cet intervalle trois glycémies faites ont donné des chiffres de glycémie inférieurs à 0 g 70 et pas de glycosurie.

SIMPSON pose chez son malade le diagnostic de maladie d'Addison au début de 1947. Il n'y a pas de glycosurie, en février 1947 la glycémie est à 1 g 05, en mars elle est à 0, 95, ce qui n'empêche pas le diagnostic de diabète d'être posé en juin de la même année avec une glycémie à 3 g 50.

Mais ne peut-on pas penser que ce fait ne traduit que la gravité évolutive de la maladie d'Addison avant la thérapeu-

tique actuelle ? En effet, on retrouve dans un certain nombre d'observations des délais bien supérieurs à un an entre la découverte de l'insuffisance surrénale et l'apparition du diabète. Ainsi ce délai est de trois ans chez les malades d'ERNBERG, LOWLIE, REDFERN, RACKOW, il est de quatre ans chez un malade de THORN & CLINTON, il est même de 15 ans chez celui de GITLER.

(Tableau I)

Dans le cas de notre malade le diagnostic de diabète sera posé environ deux mois après celui d'Addison. Une hypothèse vient immédiatement à l'esprit : ne s'agit-il pas d'un diabète stéroïde ? En effet, le diabète s'est révélé après l'administration de 50 mg d'hydrocortisone et a évolué sur le mode d'une poussée aigüe, régressive, cette régression se manifestant avec la diminution des doses d'hydrocortisone. En fait, il semble difficile d'admettre le rôle de ce facteur de façon isolée car, les doses nécessaires pour produire un diabète stéroïde chez un sujet normal sont très supérieures à 50 mg ; de très nombreux malades traités pour des affections diverses par des doses 2 et 3 fois supérieures à 50 mg n'ont jamais présenté de diabète, cet argument d'ailleurs n'est pas péramptoire. Cependant, chez un addisonien qui présente une tolérance accrue vis-à-vis des stéroïdes, une telle dose paraît insuffisante à déterminer un diabète.

D'autre part, MORMEX, analysant les modifications de la glycorégulation chez les addisoniens par des épreuves d'hyperglycémie provoquée, avant tout traitement, trouve des courbes plates dans 30 % des cas, des courbes à branche descendante précoce dans 50 % des cas, des courbes normales dans 20 % des cas.

Après traitement, les courbes pathologiques peuvent conserver le même aspect ou se normaliser, les courbes normales restent normales, mais aucune d'entre elles ne prend l'allure dite paradiabétique.

Nous pouvons également apporter un autre argument contre l'origine stéroïde du diabète ; il existe un certain nombre d'observations antérieures à l'ère de l'hydrocortisone, de sujets addisoniens traités par la seule DOCA et chez lesquels néanmoins est apparu le diabète. De plus les délais d'apparition ne sont pas plus courts avec le traitement par les glucocorticoïdes qu'avec la DOCA seule : on trouve dans les deux séries des délais de quelques semaines et des délais de quelques années.

Nous ne pouvons donc conclure à l'action de l'hydrocortisone seule dans l'apparition du diabète. Néanmoins, nous devons admettre que cette hormone, chez un sujet à capital insulaire réduit, a été un facteur déclenchant. L'état diabétique reste latent, l'insuffisance surrénale contribue à le masquer. Mais, dès que cette insuffisance est

traitée, les troubles glucidiques s'aggravent et un diabète franc apparaît. D'autre part, nous savons que chez les sujets à capital insulaire réduit, des doses parfois infimes de glucocorticoïdes déclenchent un diabète.

Pour confirmer cette hypothèse, il nous faut relever les observations dans lesquelles la glycorégulation a été étudiée avant tout traitement et voir si un état prédiabétique a été décelé.

Nous citerons dans ce but, l'observation de FABER dans laquelle il s'agit d'une jeune femme de 29 ans dont la sœur jumelle uni-ovulaire avait présenté à l'âge de 18 ans un diatèe depuis bien stabilisé par le régime et l'insulinothérapie. Chez cette malade on ne note aucune disposition familiale aux désordres endocriniens, ni aucune histoire tuberculeuse dans la famille et les proches parents. Au cours de l'année précédant son hospitalisation, cette jeune femme a maigri de 8 kg malgré un appétit conservé. La pigmentation et l'asthénie se sont installées respectivement 6 mois et 2 mois avant son admission. Le diagnostic clinique de maladie d'Addison posé sera confirmé par le laboratoire. En particulier, un test de tolérance aux glucides donne une courbe anormale et trois semaines plus tard, deux autres tests montrent une courbe typique de diabète. On découvre également une glucosurie.

Nous citerons également le cas de ce malade de SIMPSON,

jeune homme de 20 ans chez qui on porte le diagnostic de maladie d'Addison, les troubles ayant débuté à l'âge de 18 ans et demi par de l'asthénie, de l'amaigrissement auxquels s'ajoutèrent progressivement de la frilosité, des troubles digestifs et enfin la mélanodermie. Les examens de laboratoire confirment le diagnostic mais montrent également une hyperglycémie anormale ma lgré une glycémie sensiblement normale et l'absence de glucosurie ; la sensibilité à l'insuline est normale.

Mais d'un autre côté dans une observation de THORN, on a affaire à un addisonien traité par la DOCA pendant 4 ans durant lesquels 12 glycémies et 2 hyperglycémies provoquées se révèlent absolument normales sans que cela empêche au bout de cette longue période un diabète franc de s'installer et q ui nécessite l'insulinothérapie.

GITTLER suit pendant 15 a ns un addisonien qu'il traite par la cortisone pendant les 4 dernières années et un diabéte se révèle au terme de cette longue période.

Ignorant la genèse de toute maladie diabétique, force nous est d'admettre dans ces cas la pure coïncidence.

Dans le cas de notre malade, nous croyons plausible l'extériorisation d'un diabète franc, chez un sujet à capital insulaire déjà réduit, sous l'influence de doses d'hydrocortisone dépassant notablement ses besoins. Pour des raisons d'urgence thérapeutiques, la glycorégulation n'a pas été explorée avant le traitement, mais, le fait qu'au 7e

jour d'un traitement par 30 mg d'hydrocortisone, l'hyperglycémie provoquée ait déjà été perturbée (Fig. 1), il semble valable d'admettre l'existence d'un état prédiabétique.

2°) Survenue d'une maladie d'Addison au cours d'un diabète.

Lorsqu'une insuffisance surrénale apparaît chez un diabétique connu, il s'agit généralement d'un diabète ancien, évoluant depuis plusieurs années. Chez ces malades, des causes de la maladie d'Addison sont les mêmes que celles retrouvées chez les sujets non diabétiques.

Connaissant la fréquence de la tuberculose chez les diabétiques, on pourrait s'attendre à retrouver dans la majorité des autopsies une nécrose caséeuse des surrénales.

En fait une telle lésion n'est retrouvée que dans un peu plus du tiers des autopsies pratiquées.

On pourrait également s'attendre à retrouver assez souvent l'hémochromatose dont les lésions de sidérose et de sidérosclérose frappent aussi bien les surrénales que le pancréas. Mais nous devons rappeler que dans l'hémochromatose le déficit surrénalien est modeste, uniquement objectivé par des tests biologiques. De plus, le diabète bronzé est peu sensible à l'insuline et souvent très sévère alors que le déficit glucocorticoïde devrait faire observer l'inverse. Il s'agit, en fait, là d'une affection bien différente de celle que nous examinons.

Les constatations anatomopathologiques montrent dans la plupart des cas, qu'il s'agisse de diabétiques devenus addisoniens ou d'addisoniens devenus diabétiques, une atrophie surrénale extrême et bilatérale, la "rétraction corticale" des auteurs anglo-saxons, et qui est de nature parfaitement inconnue. Par contre, les lésions pancréatiques retrouvées sont banales et on ne peut jamais trouver le moindre indice d'unité anatomo-pathologique avec la lésion surrénale.

Il nous faut signaler pour terminer ce chapître que plusieurs observations mentionnent d'autres désordres endocriniens associés, une hypothyroïdie chez un malade de BERNSTEIN, une hypothyroïdie et une insuffisance ovarienne chez un malade de CRISPEL.

Peut-on alors réunir les deux aplasies en une entité nouvelle, à côté des autres panhypotélendocrinoses ? Il semble, en l'état actuel de nos connaissances, plus sage de conclure pour le moment à la simple coïncidence.

Problèmes cliniques : diagnostic.

Comme pour les problèmes physiologiques, nous devons là encore distinguer deux circonstances différentes :

1°) Survenue d'une insuffisance surrénale au cours d'un diabète.

Cet ordre d'apparition des deux affections est le plus fréquent. De plus, comme nous l'avons déjà signalé, un écart minimum d'un an sépare l'établissement des deux diagnostic, cet écart étant, dans la majorité des cas beaucoup plus long, jusqu'à 20 ans chez le malade de CRAMPTON.

Après avoir relu les observations publiées depuis 1866, nous pouvons donner de cette association un tableau clinique assez complet.

a) La manifestation initiale est toujours une amélioration apparemment spontanée du diabète avec baisse de la glycosurie.

b) Par contre l'asthénie persiste ou même s'aggrave.

c) Enfin apparaît une hypersensibilité à l'insuline obligeant à une diminution des doses.

L'amélioration apparente du métabolisme glucidique est donc la première manifestation de la survenue de l'insuffisance surrénalienne sur un diabète. Très souvent, le malade qui, jusqu'alors, était équilibré par une dose donnée d'insuline éprouve des malaises divers, des crampes, des vertiges, de la somnolence, tous signes d'hypoglycémie ; il diminue spontané-

ment sa dose d'insuline sans que cela entraîne une aggravation de l'état diabétique. Chez le malade de BLOMFIELS, les besoins en insuline passent rapidement de 56 unités d'I.P.Z. à 4 unités.

- L'asthénie va s'accentuer rapidement jusqu'à interdire toute activité au malade, s'accompagnant d'une asthénie psychique et génitale.

La mélanodermie est par contre d'apparition tardive, d'installation progressive reproduisa nt la classique pigmentation addisonienne.

- Nous retrouvons, pratiquement chez tous les malades, des troubles gastro-intestinaux précoces ou tardifs, mais toujours caractéristiques :

  - anorexie intense,
  - nausées et vomissements.

Souvent sur ce fond permanent surviennent de fréquentes crises douloureuses paroxystiques épigastriques oulombo-abdominales en imposant parfois pour un syndrome abdominal aigu amenant jusqu'à la laparotomie exploratrice qui, par sa négativité, orientera parfois vers le diagnostic de maladie d'Addison.

- L'amaigrissement est important et rapide ; l'hypotension constante.

Enfin les examens de laboratoire confirment le diagnostic ; on retrouve une déficience des minéralocorticoïdes, mise en évidence par une élimination accrue du sodium, du chlore et de l'eau ; une baisse de la chlorémie et de la natrémie ; une élévation de la kaliémie, un test de ROBINSON positif ; une déficience du groupe matabolique traduit surtout par une diminution des 11 corticostéroïdes urinaires ; une diminution également du groupe audrogène se traduisa nt par une baisse des 17 cetostéroïdes urinaires.

- Par contre, l'hyperglycémie persiste malgré l'amélioration apparente du diabète. D'une façon générale, la glycémie devient extrêmement instable, après l'installation de la maladie d'Addison. Les malades deviennent hypersensibles à l'insuline et exposés de ce fait à des accidents imprévisibles.

2°) Survenue d'un diabète au cours d'une insuffisance surrénale.

Il s'agit là d'une circonstance moins fréquente que la précédente. C'est le cas de notre observation ; il s'agit de reconnaître le diabète chez un addisonien. Le diagnostic est moins a isé que dans le cas précédent car, contrairement à ce dernier, la greffe d'un diabète chez un addisonien bien équilibré sera marquée par une sorte d'exaspération de l'insuffisance surrénale.

Chez la plupart des malades, le diabète sera découvert au cours d'une poussée d'asthénie, d'anorexie, d'amaigrissement faisant penser à une crise addisonienne aigüe. On augmente la

dose des stéroïdes et ce renforcement de la thérapeutique produit l'inverse de ce qu'on en attendait : l'état général s'aggrave plus rapidement encore par une déshydratation extracellulaire intense.

Dans d'autres cas, tel ce malade de SOFFER, addisonien apparemment équilibré et qui présente brusquement une polydipsie avec polyphagie et polyurie qui font évoquer le diagnostic de diabète.

Dans tous les cas, le diagnostic sera confirmé en cours d'évolution par les examens de laboratoire : hyperglycémie persistante, glycosurie plus ou moins intense, allure franchement diabétique des courbes d'hyperglycémie provoquée. En outre, on trouve ici également une hypersensibilité à l'insuline.

Ce schéma est particulièrement frappant dans notre observation : sous le traitement l'asthénie réapparaît vers le 3e semaine, l'état général fléchit ; on augmente la dose d'hydrocortisone qui, au lieu d'une amélioration, entraîne au contraire une aggravation : l'asthénie est intense, l'anorexie importante, l'amaigrissement rapide en même temps que se manifestent une soif intense avec une polyurie proportionnelle. Les examens de laboratoire amènent la certitude d'un diabète en montrant une glycosurie massive, une glycémie à jeun très élevée entre 3,60 et 2,54 g o/oo avec des clochers post-

pandiaux à 5,50 g o/oo.

Le diagnostic d'un diabète survenant chez un addisonien se doit d'être évoqué devant deux signes surtout :

- l'apparition d'une polydipsie avec polyurie,
- l'aggravation de l'état général par le renforcement de la thérapeutique stéroïdique.

Il sera toujours immédiatement confirmé par la recherche de la glycosurie toujours massive.

Etant donné ces difficultés de diagnostic clinique, il est donc très souhaitable, chez tout addisonien, de pratiquer des dosages réguliers et répétés de la glycémie. C'est ainsi que KNOWLTON a découvert le diabète dès son début, chez son malade.

Problèmes biologiques : pronostic.

L'étude des problèmes biologiques nous amène à poser deux questions : une fois l'association installée, quelles vont être les interférences métaboliques et dans quel sens vont-elles jouer : amélioration ou au contraire aggravation ?

1°) Le métabolisme des glucides.

Un fait est certain en ce qui concerne le métabolisme glucidique, l'association diabète-Addison aboutit à créer un diabète "spécial" : diabète nécessitant de faibles doses d'insuline, diabète peu générateur d'écidose, diabète instable.

a) Diabète nécessitant de faibles doses d'insuline

- lorsque le diabète précède la maladie d'Addison, on doit réduire considérablement la dose d'insuline (Tabl.II) ;

- lorsque le diabète survient chez un addisonien, les doses utiles d'insuline sont faibles excédant exceptionnellement 28 unités d'I.P.Z., parfois même, l'insuline est inutile (Tabl. III).

Dans le cas de notre observation pourtant, des doses de 90 unités ont été utilisées au départ, cette posologie n'est retrouvée dans aucune autre observation. Mais, il s'agissait chez notre malade de juguler une poussée aigüe, puisque notre malade revu il y a quelques mois était équilibré sans insuline (Tabl. III).

b) Diabète peu générateur d'acidose.

- chez notre malade, jamais il n'a été constaté de cétonurie et il en est de même dans presque tous les cas où le diabète est apparu sur une insuffisance surrénalienne. Dans quelques rares observations on trouve une cétomurie transitoire :
Gilbert DREYFUS, KNOWLTON, SIMPSON, LOWLIE, MARKOWITZ.

- Par contre, lorsque le diabète précède la maladie d'Addison, il se décompense facilement et lors de l'installation de l'insuffisance surrénale, une phase d'acido-cétose peut être observée.

c) Diabète instable.

- C'est là sa plus grande caractéristique. Cette instabilité est directement liée à l'hypersensibilité à l'insuline ; ceci se conçoit d'ailleurs :
. le sujet ne possédant plus de système hypo-glycémiant réagit comme un diabétique à l'apport glucidique,
. ayant d'autre part perdu une fraction importante de son système hyper-glycémiant le sujet réagit comme un addisonien.
Ce fait a été mis en évidence avec une particulière netteté chez notre malade par l'étude de l'hyperglycémie provoquée (Fig. 1 courbe du 20 octobre 1960) et par l'étude de l'hypoglycémie provoquée par injection I.M. de 12 unités d'I.O. (Fig. 2).

Il n'y a donc pas correction d'un déséquilibre, comme pouvait le laisser penser l'expérience de LONG & LUCKENS, mais

au contraire, adjonction d'un second déséquilibre au premier. Cette association de deux déséquilibres explique les variations de grande fréquence et de grande amplitude que subit la glycémie, aucune régulation ne corrigeant plus ni l'excès, ni le défaut.

C'est ainsi que nous retrouvons dans un certain nombre d'observations une glycémie qui oscille entre des chiffres très élevés et des chiffres très bas avec des malaises hypoglycémiques, sous l'influence de quelques unités d'insuline parfois même en l'absence de toute administration d'insuline.

D'après la lecture des observations, nous avons remarqué que pour ces patients, le danger vital est le coma hypoglycémique. Dans la moitié des cas de décès relevés dans la littérature mondiale, les malades sont morts de coma hypoglycémique et non de coma diabétique.

Ceci nous a montré que, pour obtenir une rééquilibration de ces malades, il faut apporter non pas l'un des facteurs mais chacun des facteurs de régulation absent. En effet, par administration de glucocorticoïdes, on arrive à transformer ce diabète "spécial" en diabète banal et on obtiend en contrepartie la stabilité, stabilité d'ailleurs toute relative car des prises quotidiennes d'hormones par voie buccale ne peuvent prétendre atteindre la perfection d'une glande surrénale indemne "adaptant sans cesse ses sécrétions aux besoins variables de l'organisme".

Nous concluons donc, qu'en ce qui concerne le métabolisme glucidique "les effets des deux affections, loin de se contre-balancer, additionnent leur nocivité et ceci n'est pas sans conséquence, puisque dans certains diabètes on a pu proposer la surrénalectomie comme moyen thérapeutique" JUSTIN-BESANÇON.

2°) Le métabolisme des protides.

Nous savons que, dans tout diabète, existent une diminution des albumines et une augmentation des globulines, augmentation qui porte spécialement sur les fractions.

Chez notre malade deux courbes d'électrophorèse ont été pratiquées, l'une lors de la découverte du diabète (Fig. 3), l'autre au stade d'équilibration (Fig. 4). On remarque qu'il existe une différence portant principalement sur les globulines, mais cette différence est trop grande ; ceci est dû en fait à une petite variation de technique qui en définitive fait que toute interprétation de ces courbes doit être réservée.

Nous savons également que, dans tout diabète stéroïde, il y a augmentation du catabolisme protidique par stimulation de la néoglycogénèse aux dépens des protides, entraînant de l'hyperazoturie.

Ceci est confirmé par l'exploration urinaire azotée, pratiquée chez notre malade lors de la découverte du diabète et lors de l'équilibration. Nous donnons la moyenne obtenue sur des dosages faits 3 jours de suite :

- en phase de diabète :

. azote méique 11,10 g/24 heures ;

. azote total 25,10 g/24 heures ;

- en phase d'équilibration :

. azote méique 10,50 g/24 Heures ;

. azote total 13,00 g/24 heures.

Les clearances renales étaient normales :

mamitol : 103 cc

P A H : 623 cc

Urée : 72 cc

3°) Le métabolisme des lipides.

Chez notre malade, une ponction-biopsie du foie, pratiquée au moment de l'installation du diabète, a montré l'absence de stéatose et une charge glycogénique normale. Au stade d'équilibration, les dosages plasmatiques montraient une formule lipidique normale.

4°) Le métabolisme hydroélectrique.

L'insuffisance surrénale entraîne des perturbations dans le métabolisme hydroélectrique portant essentiellement sur la natrémie et la kaliémie : on trouve une hyponatrémie et une hyperkaliémie avec un rapport K/Na augmenté.

- le diabète pour sa part entraîne une déshydratation extra-cellulaire avec fuite globale des électrolytes.

Ces faitssont confirmés par l'étude du métabolisme hydroélectrique chez notre malade. Les différentes modifications

observées par rapport à un ionogramme normal (1ère colonne), sont résumées dans le tableau (Fig. 5):

- Nous voyons que le premier dosage (2ème colonne) montre des perturbations caractéristiques de l'insuffisance surrénale surtout en ce qui concerne l'hyponatrémie et l'hyperkaliémie avec un rapport K/Na = $\frac{1}{22}$;

- quelques temps après le début du traitement par l'hydrocortisone, le dosage(3ème colonne) montre que ces perturbations ont presque disparu avec un équilibre hydroélectrique satisfaisant : le rapport K/Na est à 1/29 (limites normales 1/26 à 1/30)

- les 4ème et 5ème colonnes correspondent à l'installation du diabète : on constate une perte globale des électrolytes, déflation extra-cellulaire progressive aux dépens du ClNa, puis un peu plus tard du potassium ; mais le rapport K/Na reste normal 1/29 et 1/28.

La dernière colonne correspond à l'équilibre électrolytique de notre patient au mois de septembre 1960.

Chez notre malade on a adjoint au traitement du chlorure de potassium du fait que l'insuline est susceptible d'accentuer la déplétion du potassium sanguin, créée par la désoxycorticostérone.

A cette même époque des bilans électrolytiques urinaires ont été pratiqués et ont montré une importante fuite potassique.

On remarque en outre que malgré un apport quotidien de 4 g de ClK, la kaliémie n'a pas sensiblement été modifiée.

En conclusion de cette étude, nous remarquons qu'en ce qui concerne le métabolisme des électrolytes, comme pour le métabolisme des glucides, les deux affections additionnent leurs effets nocifs. Bien que cela ne soit pas signalé dans la littérature mondiale, Monsieur le Professeur JUSTIN-BESANÇON pense que lors du traitement des deux affections, des accidents d'hypokaliémie sont très possibles.

Pronostic

Le pronostic d'ensemble de cette association diabète sucré-Addison est en général sombre. Pour établir un pronostic un peu plus précis, il nous faut distinguer deux périodes bien distinctes :

- la période d'avant la corticothérapie ; là le pronostic était véritablement des plus sombres. Parmi les nombreuses observations datant de cette époque, presque tous les malades sont décédés et ce très rapidement après l'installation de la seconde affection, les patients survivaient très rarement au-delà de deux ans.

- la seconde période marquée par la découverte de la corticothérapie est caractérisée par une très nette amélioration du pronostic. Sans être entièrement satisfaisants, les résultats sont très supérieurs à ceux de la période précédente, les survies plus prolongées et plus nombreuses. Nous signalerons ce malade de THORN qui a survécu 9 ans après la greffe de la seconde affection et également le cas de deux femmes qui ont mené à bien leur grossesse.

Il n'en reste pas moins qu'il nous est difficile de donner un pronostic d'ensemble vu le manque de recul.

Nous terminerons ce chapître en disant que ce pronostic assez sombre est le résultat des déséquilibres métaboliques diversement intrigués.

Problèmes thérapeutiques

Encore une fois nous sommes forcés de constater que là aussi deux périodes sont à distinguer. En effet de grands progrès ont été faits dans le traitement de cette association morbide depuis la découverte de la corticothérapie et surtout depuis la découverte de l'hydrocortisone.

Cette thérapeutique s'inspire de l'analyse des perturbations métaboliques entraînées par cette association.
C'est à un traitement double qu'il faut s'adresser :

- la maladie d'Addison doit être toujours traitée par une association hydrocortisone-désoxycorticostérone. L'hydrocortisone est indispensable ma is sera prescrite aux doses les plus basses compatibles avec une bonne équilibration de l'insuffisance surrénale.

- en ce qui concerne le dia bète, il semble préférable, lorsque ceci est possible de l'équilibrer avec le seul régime. Si le régime est insuffisant, on devra s'adresser en premier aux hypoglycémiants de synthèse, lesquels ont donné d'excellents résultats. Nous avons vu, en effet, que l'insulinothérapie sur ce diabète "spécial" expose au grand danger de l'hypoglycémie. Toutefois si elle s'avère indispensable au traitement d'entretien, elle devra être très prudente et il est recommandé de laisser persister une petite glycosurie de

sécurité. L'insuline sera par contre utilisée pour les poussées évolutives du diabète.

- Pour ce qui est du régime, la majorité des a uteurs optent pour un régime diabétique a pportant 150 à 220 g de glucose ; quelques auteurs préconisent un régime riche en glucides et en protides.

Dans le cas particulier de notre ma lade, il a semblé avantageux de laisser persister une glycosurie entre 0 et 15 g par 24 heures, ceci avec un régime libre.

Pour ce qui est du chlorure de sodium et du chlorure de potassium ils ne doivent être ajoutés que s'il en est besoin.

Une question fait l'unanimité de tout le monde, c'est l'obligation d'une surveillance étroite et constante permettant de dépister à leur début les accidents aigus. Il est également instament recommandé de prévenir autant que possible toutes les agressions déclenchantes et tout particulièrement toute infection par les antibiotiques qui seront utilisés avec générosité.

Tableau I

Tableau de quelques cas de

Diabète survenant sur une maladie d'Addison.

		A	B	C	D
CROOKE & RUSSEL	H	16	16	16	10
RHIND & WILSON	F	33	32	33	48
THORN & CLINTON	H	35	23	27	8-15
JONAS	F	21	18	20	30-14
ERNBERG	H	47	43	46	20-0
LOWLIE & REDFERN	F	34	30	33	14
SOFFER	H	45	42	44	10
KNOWLTON & DRITZLER	F	29	22	23	6
SIMPSON	H	27	20	20	34
VAN BUCHEM	H	48	45	48	16
GURLING & RACKOW	F	28	24	27	32-12
GILBERT-DREYFUS	H	53	51	53	0
TEICHMANN	F	49	49	49	20
FABER	F	29	29	29	8
WEBSTER	H	34	34	34	30-85

A : âge à la date de la publication ou du décès

B : âge au moment du diagnostic d'Addison

C : âge lorsque se greffe le diabète

D : dose moyenne d'insuline.

TABLEAU II - Doses d'insuline avant et après l'installation de l'insuffisance surrénale

	Dose avant Addison	Dose après Addison
BICKELL	120	0
DEVITT & MURPHY	30	10
ADLER	70	45
BERNSTEIN	56	4
CRAMPTON	30	8
SIMPSON	72	24
KAISER	40	0 - 20
MARKOWITZ	45	10
BLOOMFIELD	56	4

CONCLUSION.

L'association diabète sucré-maladie d'Addison, sujet de notre thèse, reste donc un fait clinique assez rare. Mais par les problèmes de tous ordres et particulièrement par les problèmes biologiques et thérapeutiques qu'elle pose, elle présente un intérêt certain.

Deux circonstances de survenue, bien différentes, sont à distinguer :

- soit qu'un diabète survient au cours d'une insuffisance surrénale ;

- soit qu'une insuffisance surrénale s'installe chez un diabétique ancien.

Sur le plan du diagnostic, il est d'ordinaire plus délicat de reconnaître un diabète qui survient chez un addisonien que de déceler l'installation d'une insuffisance surrénale chez un diabétique. L'argument certain de la greffe du diabète est la recherche de la glycosurie qui est toujours massive. Ceci montre la grande utilité, chez tout addisonien, d'une surveillance régulière de la glycosurie et de la glycémie.

Une fois le diabète installé, il se présente toujours sous un aspect "spécial" en ce sens qu'il s'agira d'un diabète très peu générateur d'acidose, hypersensible à l'insuline et très instable

Du point de vue physiologique, et en l'état actuel de nos connaissances, il n'a pas été possible de réunir les deux affections en une entité nouvelle, ce qui nous a amené, jusqu'à

nouvel ordre, de conclure à la simple coïncidence.

Chez notre malade, les troubles métaboliques entraînés par cette association, ont été très étudiés. Contrairement à ce que pouvait laisser penser l'expérience de LONG & LUCKENS, ces troubles métaboliques loin de se neutraliser, s'additionnent et aggravent dangereusement l'état général du malade tout spécialement à l'occasion de poussées aigües. Il est donc de la plus grande importance que ces poussées aigües soient prévenues et ceci n'est possible que par une surveillance étroite et régulière.

La thérapeutique elle a fait un grand pas en avant depuis la découverte de l'hydrocortisone. Cependant à cause du caractère "spécial" de ce diabète, cette thérapeutique doit être très prudente. Elle devra amener tous les facteurs de régulation manquants mais aux doses les plus basses possibles. L'insulinothérapie, en particulier, ne sera utilisée qu'en cas d'absolue nécessité et à de très faibles doses et sera réservée pour juguler les poussées aigües. Il est d'ailleurs recommandé de laisser persister autant que possible une petite glycosurie de sécurité.
Le pronostic très sombre jusqu'à la découverte de l'hydrocortisone, l'est moins depuis quelques années et il est permis d'espérer qu'il sera encore amélioré.

La question primordiale est d'avoir toujours à l'esprit la particulière fragilité des malades présentant cette double

affection, le grand danger des crises aigües génératrices de désordres complexes.

Ceci nous impose devant cette association une surveillance continue et la prévention dans toute la mesure du possible des agressions déclenchantes, infectieuses en particulier.

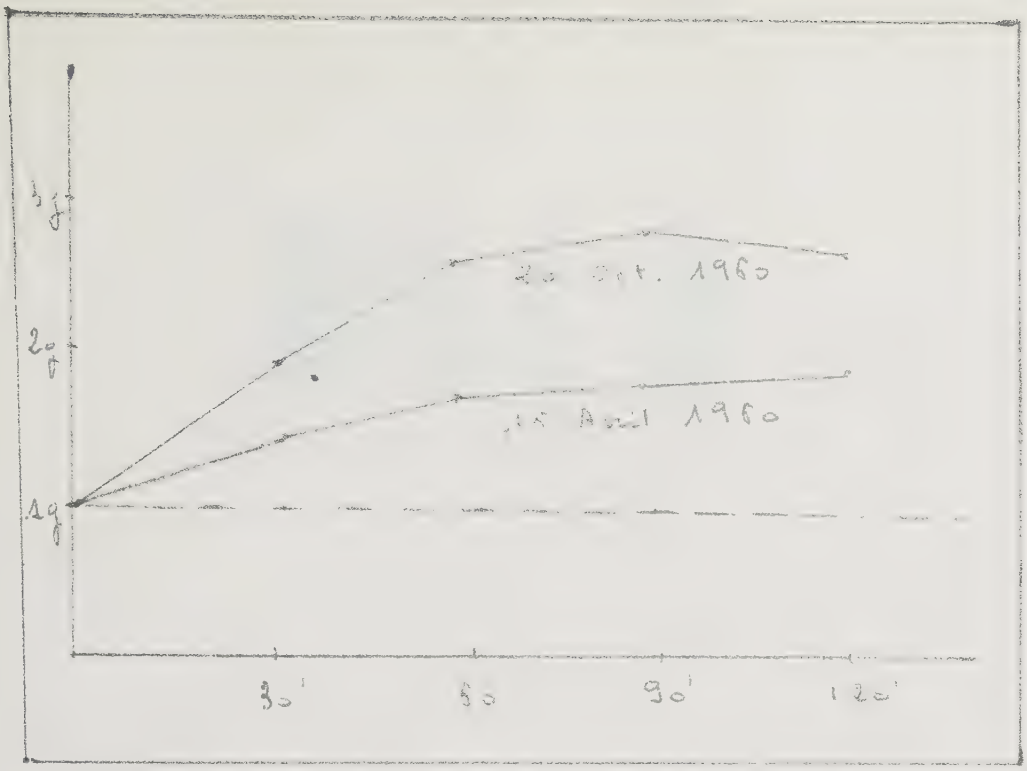


Fig 1

Hyperglycémies provoquées, lors du début du traitement stéroïde (15 Avril) et en fin d'évolution (20 Oct.)

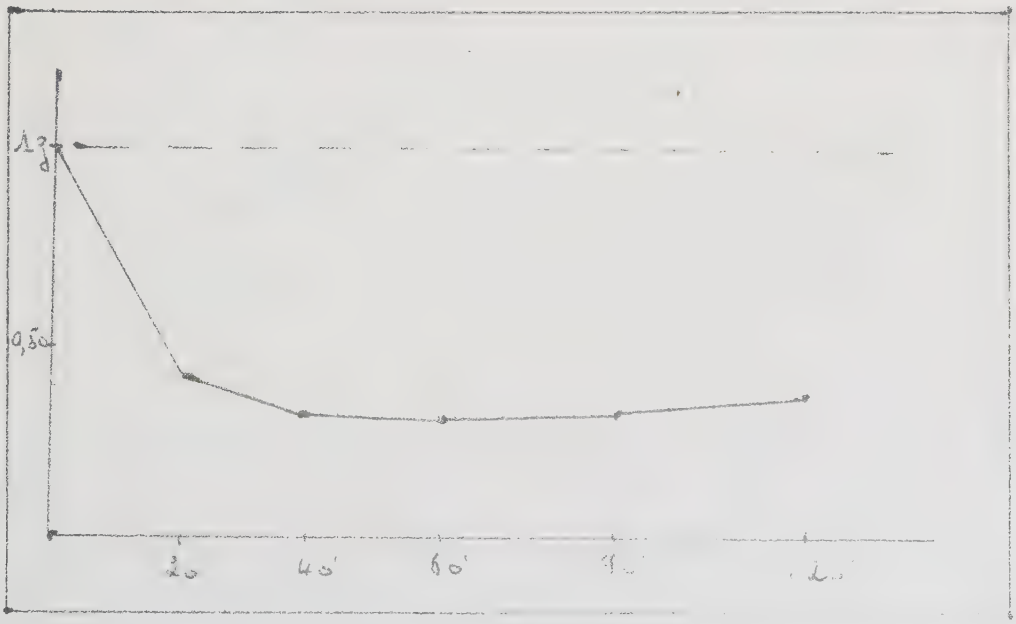
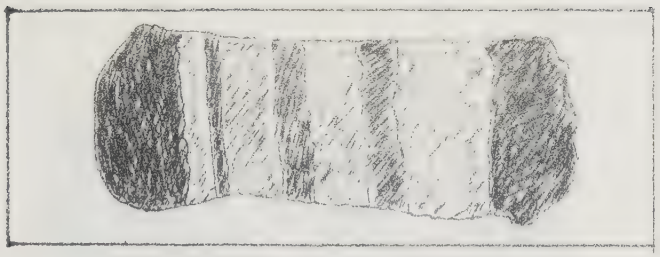
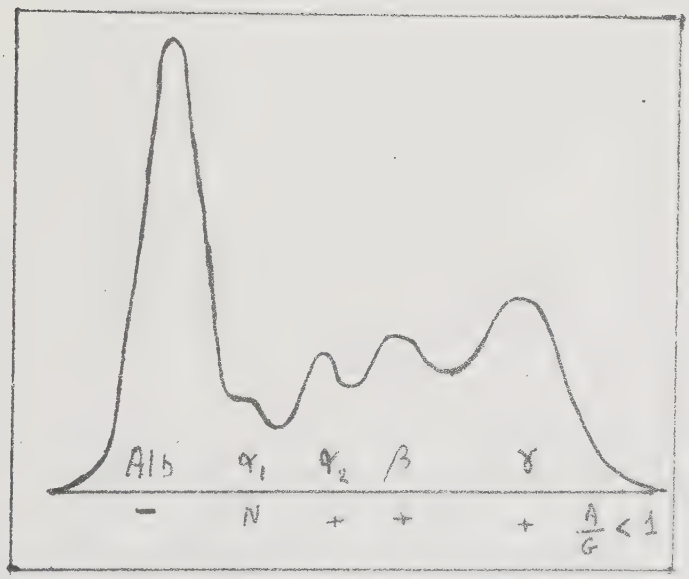


Fig. 2

Hypoglycémie provoquée par injection I V. de 1 2 unités I O

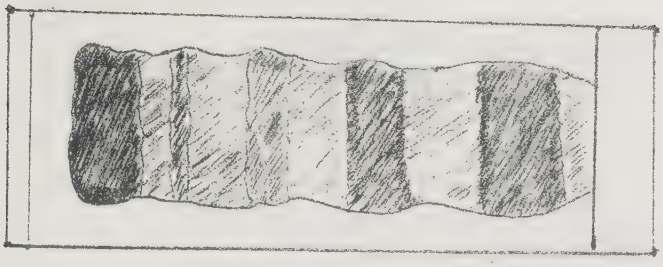
Fig. 3

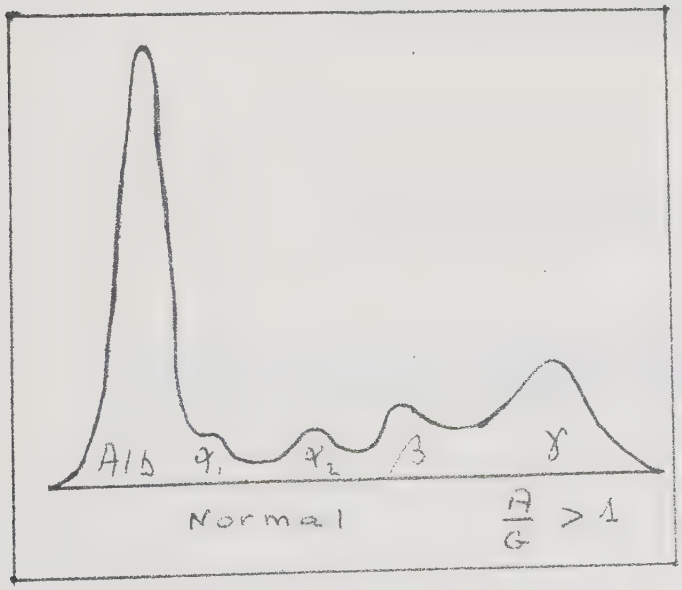




Protidogramme du 30.5.60

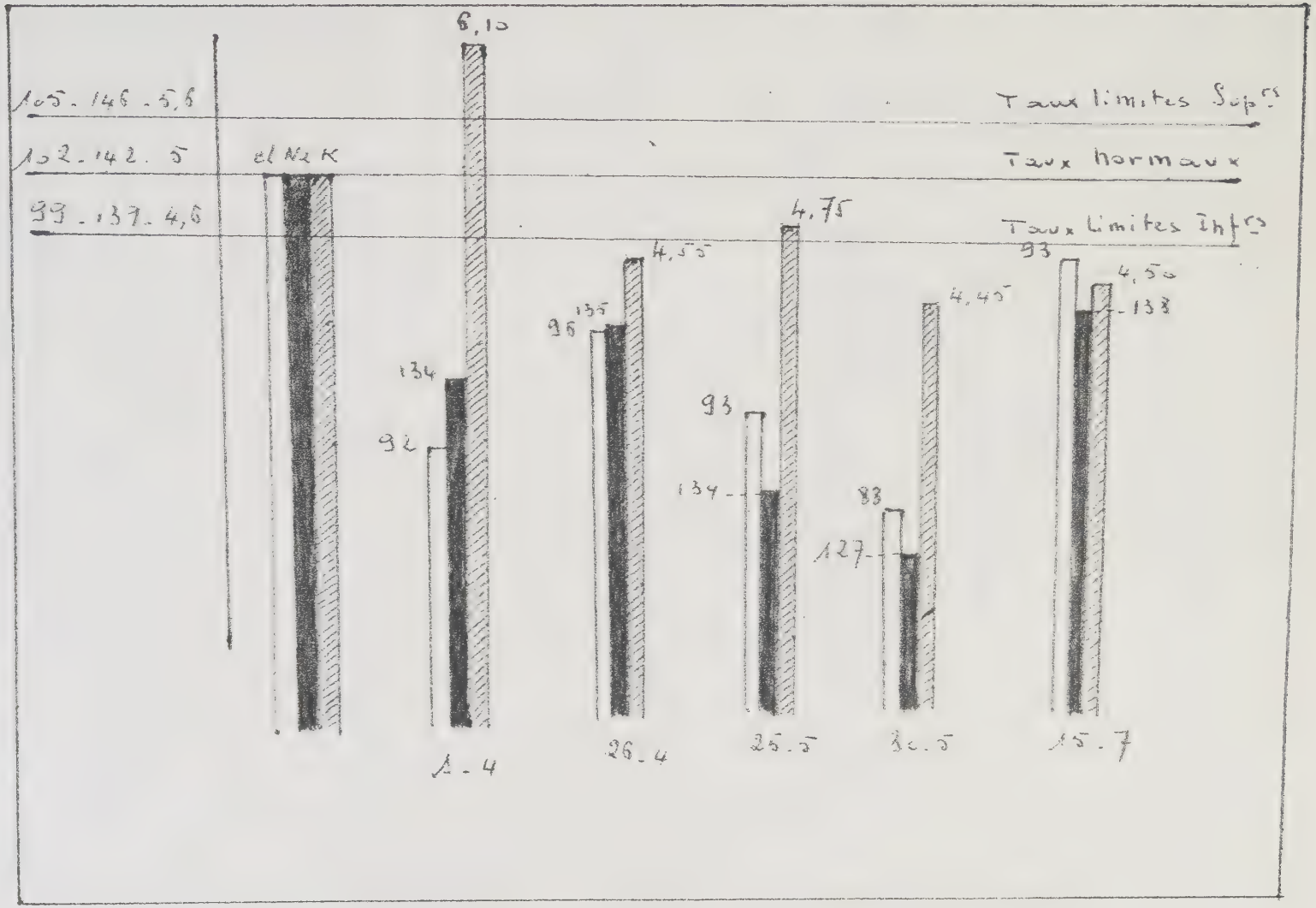
F. G. 4





Protidogramme du 3.10.60

FIG. 5



Bilans électrolytiques successifs

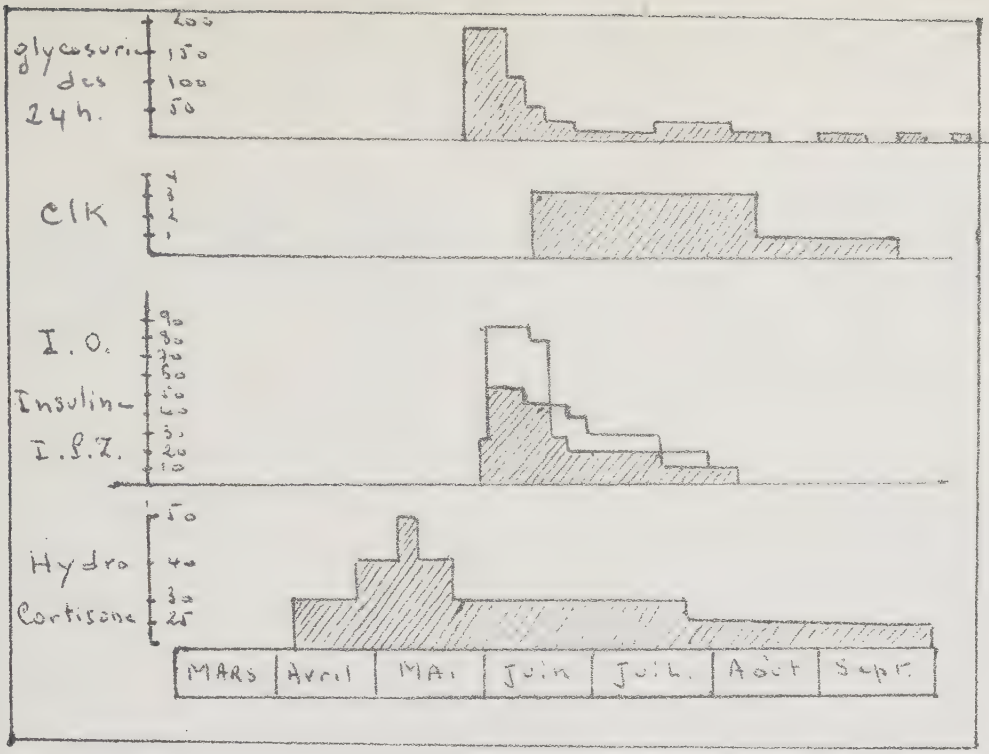


Fig. 6

Evolution Générale : Taux de glycosurie sous l'influence du traitement.

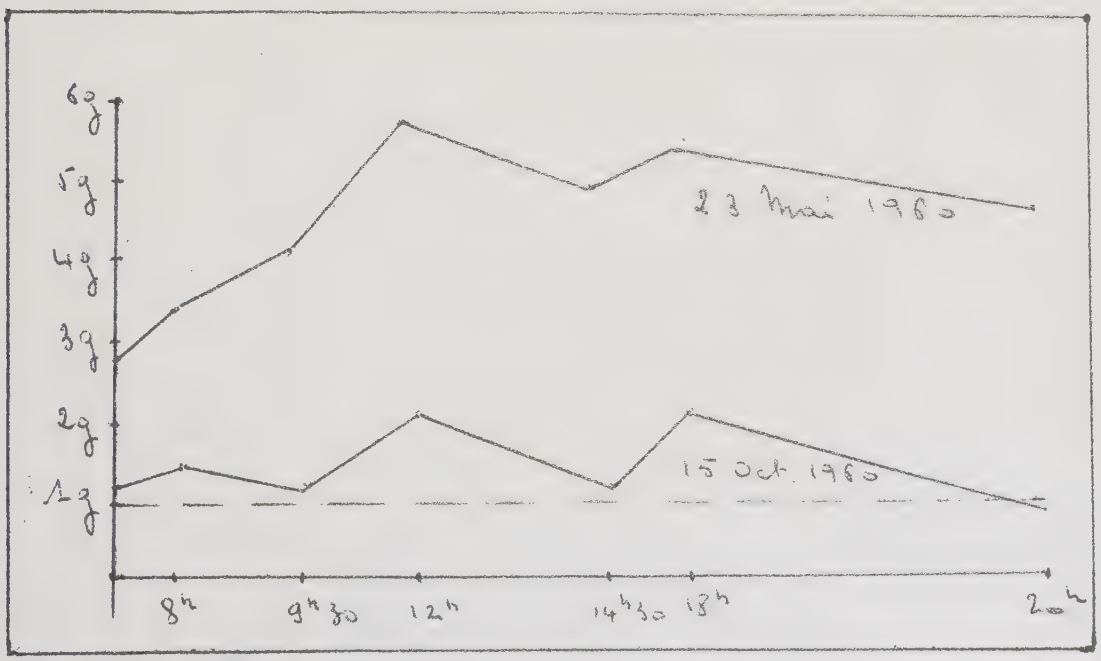


Fig. 7

Cycles glycémiques du nycthémère, lors de la découverte du diabète (20 mai) et en fin d'évolution (15 oct.)

Vu, le Président de Thèse :
Professeur L. JUSTIN-BESANÇON

Vu, le Doyen de la Faculté :
Professeur : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

I.- L. JUSTIN-BESANÇON, M. LAMOTTE, S. LAMOTTE-BARRILLON, M. GRIVAUX et J.M. SEGRESTAA - Apparition d'un diabète sucré au cours d'une maladie d'Addison. La semaine des Hôpitaux, 37e année, N° 23, 26 avril 1961, pp. 1407-1414.

2.- ADLER D.K. - A typical Addisons's disease associated with diabetes millitus. New Engl. J. Med., 1947, 237, 305.

3.- ALLEN - Association of diatetes mellitus and Addison's disease. Proc. Staff. Med. Mayo cli., 1930, 5, 349.

4.- ARNETT S.H. - Addison's disease and diatetes mellitus occuring simultaneously. Arch. Int. Med., 1927, 39, 698.

5.- ATCHIA A. - Coexistence du diabète sucré et de la ma ladie d'Addison. Thèse, Paris, 1956.

6.- BAIRD J.M.L., MUNRO D.S. - Addison's disease with diabetes mellitus . A case treated with cortisone. Lancet, 1954, 266, 962.

7.- BALFOUR W.M., SPRAGUE R.G. - Symposium on diabetes mellitus. Association of dia betes mellitus and disorders of the anterior pituitary, thyroïd and adrenal cortes. Amer. J. Med.,1949,7,596.

8.- BARNA S. - Gleichzeitige Vorkommen von Addisonscher Krankheit und Diabetes Mellitus. Münch. Med. Wschr., 1956, 98, 1648.

9.- BA RTELS E.C., FIELDS M.L., MURPHY R. Addison's disease complicated by the development of diabetes mellitus. La Hey, Clin. Bull, 1953, 10, 234.

10.- BELLENS R., CORVILLAIN J., CONARD V., BASTENIE P.A. - Maladie d'Addison et diabète. A cta Clin. Belg., 1958, 13, 80.

11.- BERNSTEIN D.E. - Diabetes mellitus followed by Addison's disease a nd hypothyroïdism, simulating panhypopituitarism. J. Clin. Endoc. 1948, 8, 687.

12.- BICKEL G. - Diabète pancréatique sévère devenu aglycosurique à l'occasion du développement d'une maladie d'Addison. Helvet. Med. Acta, 1945, 12, 281.

13.- BLANCHON P. - Documents sur deux formes particulières de la maladie d'Addison ; la maladie d'Addison chez les sujets de race noire ; l'association Addison et Diabète sucré. Rev. Prat. (suppl.) 1952, 5, 13.

14.- BLOOMFIELD A.C. - The coïncidence of diabetes mellitus and Addison's disease. Bull. John Hopkins Hosp. 1939, 65, 456.

15.- BOULETP., MIROUZE J., BARJON M., NAVARRO M., DANAN M. - Hypopituitarisme et diabète sucré. Sem. Hôp. 1960, 19, 697.

16.- BOWEN B., KOEPF G.F., BISSEL G., HALL D. - Metabolic changes in coexisting diabetes mellitus and Addison's disease. Endocrinology 1942, 30, 1026.

17.- BRESLAW L., LASHOFF J., KLEIN C. - Diabetes mellitus, hyperthyroidism and Addison's disease in a patient. Ann. Int. Med. 1953, 38/2, 333.

18.- BROOKFIELD R.W., CORBETT H.V. - Diabetes mellitus in association with degeneration of suprarenal glands. Brit.Med.J., 1934, 1, 231.

19.- CARDONNET C.J., STAFFIERI J.J. - Diabetes mellitus desoarrollada en el curso de una insufisença corticosuprarenal cronica. Rev. arg. Endoc., 1957, 3, 453.

20.- CRAMPTON J.H., SCUDDER S.T., DAVIS C.D. - Carbohydrate metabolism in combination of diabetes mellitus and Addison's disease, J. Clin. Endoc. 1949, 9, 245.

21.- CRISPELL K.R., PARSON W. - The administration of purified growth hormone to a female with hypoadrenalism, hypothyroi-

22.- CROOME A.C., RUSSEL D.S. - The pituitary gland in Addison's disease. J. Path. and Bact., 1935, 40, 225.

23. - DALLA VOLTA S. - Diabetes mellito permanente da prolungata terapia cortisonica in malattia d'Addison. Rass.di Fisiopat. Clin. e Terap. 1958, 30, 470.

24.- DREWITTJ.S., MURPHY F.D., - Diabetes mellitus complicated by Addison's disease. Am. J. Digest., 1947, 14, 164.

25.- DOETSCH R. - Morbus Addison bei Diabetes mellitus. Helvet. Med. Acta, 1948, 15, 516.

26.- ENNBERG T. - Morbus Addison och Diabetes. Nord. Med. Tidskr., 1947, 36, 2465.

27.- FABBER V., GRENBOECK P. - Diabetes mellitus and Addison's disease. Act. Endocr., 1956, 22, 145.

28.- GILBERT-DREYFUS, SIGUIER F., ZARA M., PRUNIER. - Sur un cas d'Association de diabète sucré et de maladie d'Addison. Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1955, 3, 96.

29.- GITTLER R.D., FAJANS S.S., CONN J.W. - Coexistence of Addison's disease and diabete mellitus, report of three cases with a discussion of metabolic interrlationships. J.Clin.Endoc., 1959, 19, 797.

30.- GOULD. KS., SHLEVIN EL., - Addison's disease complicating diabetes mellitus in adolescende, Ann. Int. Med.,1955, 43, 1092.

31.- GOWEN W.M. - Addison's disease with diabetes mellitus. New Engl. J. Med., 1932, 207, 577.

32.- GREEN, NELSON, DODDS, SMALLEY. - Bilateral adrenalectomy in malignant hypertension and diabetes. J.A.M.A. 1950, 144, 439.

33.- GURLING K.J., RACKOW F., SMITH J.H. - Addison's disease complicated by pregancy and diabetes mellitus. Lancet, 1954, 2, 316.

34.- HEIM W. - Diabetes mellitus und Addisonscher Krankheit, Frank-

furt Ztschr f. Path. 1940, 54, 250.

35.- JERSILD P.M. - Diabetes mellitus et Morbus Addisonii. Ugeskr. F. Laeger., 1953, 115, 1303.

36.- JONAS W. - Uber die Beteiligung der Nevennieren in Kohlehydratsoffwechsel. Schw. Med. Wschr., 1946, 76, 686.

37.- JOSLIN E.F., ROOT H.F., WHITE P., MARBLE A. - The treatment of diabetes mellitus. Lea and Febiger Ed. Philadelphia. 9th Ed. 1952.

38.- KAISER K. - Kombination von Morbus Addison mit Diabetes Mellitus. Artzl. Wschr., 1950, 5, 374.

39.- KAVIN H., REID F.P. - Dia betes mellitus with Addison's disease. South Afr., 1959, 33, 293.

40.- KNOWLONT A.I., KRITZLER R.A. - The development of diabetes mellitus in Addison's disease. J. Clin. Endoc., 1949, 9, 36.

41.- KRAUTER S. - Koinzidenz von Diabetes mellitus mit Morbus Addison. Wien. Ztschr. f. Inn. Med., 1955, 36, 322.

42.- LAQUEUR G.D., HARRISON M.B. - Gandular adipose tissue associated with cytotoxic suprarenal contraction and diabetes mellitus. Am. J. Path. 1951, 27, 231.

43.- LEVY M.S. - Oral use of cortisone in chronic adrenal cortical insufficiency. J.A.M.A. 1952, 149, 411.

44.- LONG C.N.H., LUCKENS F.D.W. - Observation on a dog maintained five weeks without adrenaly and pancreas. Proc. Exp. Biol. 1934, 32, 397.

45.- LOWRIE W.L., REDFERN W.E., FOSTER D.P. - Use of globin insulin in Addison's disease associated with insulin sensitive diabetes. J. Clin. Endoc. 1948, 8, 325.

46.- MARKOWITZ M. - Coexisting diabetes mellitus and Addison's disease. Report of two cases. Metabolism., 1954, 3, 268.

47.- MAC CULLAGH E.P. - Two cases of diabetes mellitus ; one with myxoedema ; one with Addison's disease. Clevel.Clin.Quart.

48.- MONTGOMERY CM. - A case of diabetes mellitus a ssociated with tuberculosis of the adrena l glands. JAMA.,1912, 58, 847.

49.- NIX N.M. - Diabetes mellitus a ssociated with Addison's disease. Canad. M...J., 1943, 49, 189.

50.- OGLE J.W. - On disease of the brain as a result of diabetes mellitus. St-Georges Hosp. Rep. 1866, 1, 78.

51.- PORTEOUS M.M. - Diabetes mellitus with Addison's disease. A case treated with cortisone. New Zeal. Med. J., 1955, 54, 18.

52.- RHIND C.G., WILSON A. - Diabetes mellitus in Addison's disease Lancet, 1941, 2, 37.

53.- ROGOFF M.J. - Addison's disease following denervation in a case of dia betes mellitus. J..A.M.A. 1936, 106, 279.

54.- SIMPSON S... - Addison's disease and its treatment by cortical extract. Quart. J. Med. 1932, 1, 99.

55.- SIMPSON S.L. - Addison's disease and diabetes mellitus in three patients. J. Clin. Endoc. 1949, 9, 403.

56.- SIMPSON S.L. - Addison's disease and diabetes mellitus. Proc. Roy. Soc. Med., 1950, 43, 358.

57.- SLOAN J.J., CHRISS J.W. - Addison's disease developping in a diabetic patient. Texas J. Med., 1956, 52, 743.

58.- SNELL A.M., ROWNTREE L.G. - Clinical experience with Addison's disease. Ann. Int. Med. 1929, 3, 6.

59.- SOFFER L.J. - Diseases of the adrenal glands. Lea and Fibiger Ed. Philadelphia. 1951.

60.- SPRAGUE R.G., KEPLER E.J., DEATING F.R., POWER M.H. - Coexisting Addison's disease and diabetes mellitus. J. Clin. Invest. 1947, 26, 1198.

61.- SPRAGUE R.G., POWER M.H., MASON - Metabolic effects of synthetic compound E in two patients with Addison's disease a nd one

with existing diabetes mellitus. J.Clin. Invest. 1949, 28, 512.

62.- STANTON E.R., JONES H.W., MARBLE A. - Coexisting diabetes mellitus and Addison's disease. A.M.A.M. Arch. Int. Med., 1954, 93, 911.

63.- TEICHMANN G., LEUPOLD M. - Kombination von Morbus Addison und Diabetes. Endokrinologie, 1955, 32, 160.

64.- THORN G.W., CLINTON M. - Metabolic changes in a patient with Addison's disease following the onset of diabetes mellitus. J. Clin. Endoc., 1943, 3, 356.

65.- THORN G.W., FORSHAM R.H., FRAWLEY T.F., WILSON D.L., RENOLD A.E. FREDERICKSON D.S., JENKINS D. - Advances in the diagnosis and treatment of adrenal insufficiency Am. J. Med. 1951, 10, 595.

66.- UMBER F. - Insulin Behandlung Diabetischer Addison Kranker. Med. Klin., 1928, 24, 8.

67.- UNVERRICHT F. - Insulin Empfindlichkeit und Nebenniere. Deutsch. Med. Wschr., 1926, 52, 1298.

68.- VAN BUCHEM F.S.P. - Addison's disease and diabetes mellitus. Act. Med. Scand., 1950, 138, 279.

69.- WARD E., PARKIN T.W., HOWELL L.P. - Diabetes mellitus and Addison's disease. Proc., Staff. Meet. Mayo Clin. 1950, 25, 146.

70.- WEBSTER B.M., HURT J.E. - The concomitance of diabetes mellitus and Addison's disease. Diabetes, 1957, 6, 436.

71.- WILSON D.L., FRAWLEY T.F., FORSHAM P.H., THORN G.W. - Functionnal relationship between pancreatic islets and adrenal cortex in man. Proc. Am. Diab. Assoc., 1950, 10, 25.

72.- WORTHAM and HAEDSTREAM - The effects of bilateral total adrenalectomy in diabetic with advanced vasuclar disease. Diabetes, 1954, 3, 367.

73.- ZEFIROVA G. - Maladie d'Addison associée au diabète. Sovietskaïa Med., 1960, 5, 85.

AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS-V°
Téléphone : ODÉon 58-90